

**DIE VERÄNDERUNG VON
ENZYMAKTIVITÄTEN IN
MUSKELBIOPSIEPRÄPARATEN BEI
DIABETIKERN**

Barbara Pontz

1972

Aus dem Klinisch-Chemischen Institut am Städtischen Krankenhaus München-Harlaching (Chefarzt: Priv.Doz. Dr. M. Knedel)

DIE VERÄNDERUNG VON ENZYMAKTIVITÄTEN
IN MUSKELBIOPSIEPRÄPARATEN BEI DIABETIKERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara Pontz

aus

Neubistritz

1972



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Do. Dr. M. Knedel
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.12.72

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1968 bis Juli 1969 am klinisch-chemischen Institut des Städtischen Krankenhauses Harlaching unter Anleitung von Herrn Priv.Do. Dr. M. Knedel durchgeführt.

Herrn Priv.Do. Dr. M. Knedel sage ich herzlichen Dank für die wohlwollende Förderung und Unterstützung, die er mir und meiner Arbeit zuteil werden ließ!

Herrn Dr. F. Láhoda danke ich besonders für die Durchführung und Beurteilung der Elektromyographien.

Mein Dank gilt ferner: den Herren Professoren Dr. K. Mehnert, Dr. F. Mittelbach und Dr. A. Schrader mit ihren Abteilungen für die Auswahl der Patienten, sowie den Kollegen der chirurgischen Abteilung für die Durchführung der Muskelbiopsien.

Einführung =====

Die Zahl der Diabetiker in der deutschen Bevölkerung wird übereinstimmend mit etwa 3 % angegeben. Die Angaben über den Prozentsatz der diabetischen Neuropathien dagegen reichen von 1,5 % bis 70 % (Übersicht bei 1). Ursache für diese große Schwankungsbreite ist erstens, daß der Begriff der diabetischen Neuropathie noch nicht endgültig definiert ist, bzw. sicher verschiedene Krankheitsbilder unter diesem Begriff zusammengefaßt sind, zweitens, daß die Diagnose "Diabetische Neuropathie" auf unterschiedlichen Untersuchungsmethoden basiert.

Die Neuropathie kann das sensible, motorische und das vegetative Nervensystem isoliert betreffen oder auch kombiniert auftreten. Affektionen der Muskulatur äußern sich in den bekannten Symptomen von Muskelkrämpfen, Muskelschwäche und als schwerste Ausprägung in Form von Paresen mit nachfolgender Muskelatrophie. Ersteres wird übereinstimmend sehr oft gefunden, letzteres in unterschiedlicher Häufigkeit angegeben. Bischoff (2) stellt bei 47 % seiner Patienten mit diabetischer Neuropathie Lähmungen fest, Kunze (3) bei 15 % und Goodman (4) bei 5,5 %.

Hinsichtlich der Pathogenese der diabetischen Neuropathie werden drei Möglichkeiten diskutiert:

- a) eine direkte Schädigung der Nerven bzw. der Schwann'schen Zelle. - Dafür spricht das histologische Bild einer neurogenen Muskelfaseratrophie, die elektronenmikroskopisch sichtbaren Veränderungen an Achsenzyylinder, Markscheiden,

Schwann'scher Zelle und Basalmembran (5, 6,) und in letzter Zeit auch zunehmend biochemische Befunde über den geänderten Stoffwechsel des diabetischen Nerven (7, 8, 9,).

- b) eine Erkrankung der Vasa Nervorum und die sich daraus ergebende Ischämie des Nerven (10, 11,). Das hieße, die diabetische Neuropathie ist Folge einer spezifischen Angiopathie.
- c) eine primäre Myopathie, vor allem beim Typ der mit proximalen Lähmungen einhergehenden Neuropathie. Dies ist die am heftigsten umstrittene Theorie. Die Autoren stützen sich dabei auf EMG-Befunde und den histologischen Nachweis einer gelegentlich auftretenden disseminierten Muskelfaseratrophie (12, 13, 14, 2,).

Tatsache ist, daß die Muskelzelle zentral miteinbezogen ist in die diabetische Stoffwechselstörung, da einer der Hauptangriffspunkte des Insulins an der Muskelzelle liegt. Unter der permissierenden Wirkung des Insulins wird Glucose über ein Transportsystem in die Muskelzelle eingeschleust, dort entweder direkt durch Glykolyse abgebaut oder in Form von Glykogen gelagert. Bei Insulinmangel ist der Eintritt von Glucose in die Zelle erschwert. Die Energiegewinnung erfolgt nach Erschöpfung der Glykogenreserven vermehrt aus dem Fettsäureabbau, zum geringen Teil auch aus einer gesteigerten Proteolyse. Randle (15) fand durch seine Untersuchungen am Herzmuskel, daß normalerweise fast 80 % des Sauerstoffverbrauchs zu Lasten der Glucoseverbrennung erfolgt, beim diabetischen Herzmuskel jedoch nur 50 %. Ähnliche Prozentzahlen dürften für die Skelettmuskulatur zutreffen.

Sinn und Ziel vorliegender Arbeit war es, mit Hilfe von Enzymbestimmungen Einblick in den Kohlehydratstoffwechsel der diabetischen Muskulatur zu bekommen, wobei besonders die diabetische Neuropathie berücksichtigt wurde.

Die bisherigen, soweit überblickbaren Forschungen über den Kohlehydratstoffwechsel der Muskulatur beschäftigten sich in erster Linie mit der Änderung von Glykogengehalt und Substratkonzentrationen unter dem Einfluß von Insulin, Sulfonamiden, Biguanidpräparaten etc. Sie wurden hauptsächlich mit C-14-Glucose durchgeführt, deren Metaboliten dann bestimmt wurden. Untersuchungen über Enzymaktivitäten in der diabetischen Muskulatur liegen bisher nur in geringem Maße vor. Sie konzentrieren sich auf das Verteilersystem des Glucose-Pools (HK, G-6-P, Glykogensynthetase, Phosphorylase a und b, (16 bis 23)) und stützen sich dabei auf Tierexperimente. Enzymaktivitätsbestimmungen an menschlicher diabetischer Muskulatur existieren, soweit bekannt, bisher noch nicht.

Über das veränderte Enzymmuster in der diabetischen Leber dagegen liegen sehr umfangreiche Studien vor von Schmidt (24), Summ (25) und anderen. (Ausführliche Literaturangaben bei Heinz (26)). Es ist zu erwarten, daß die diabetische Stoffwechsellaage auch in der Skelettmuskulatur eine breit gestreute Induktion und Repression von Enzymen erzeugt, die sich nicht nur auf die oben genannten beschränkt.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Verhalten von 15 Enzymen in diabetischer Muskulatur in Abhängigkeit vom Schweregrad der

Erkrankung. Die ausgewählten Enzyme betreffen in erster Linie die Glykolyse, die MDH als Vertreter des Zitronensäurezyklus, dessen Seitenwege zum Aminosäurestoffwechsel (GOT, GPT und GLDH), die CPK und die MK für den energieliefernden Stoffwechsel und die GDH.

Methodik und Versuchsanordnung

Die Enzymaktivitäten wurden an 20 Muskelproben untersucht. Darunter waren 4 gesunde Kontrollpersonen, der Rest Diabetiker unterschiedlichen Schweregrades. Vor der Muskelexcision wurde dem Patienten Blut abgenommen und im Serum die Enzyme GOT, GPT, ALD, CPK und GLDH bestimmt. Es ergab sich jedoch keine Korrelation zwischen den Enzymaktivitäten im Serum und im Muskelgewebe. Desgleichen wurde vor der Muskelbiopsie der Blutzucker bestimmt. Er lag immer im Normbereich.

Die Muskelbiopsien stammten ausschließlich aus dem m.tibialis anterior, der vorher elektromyographisch untersucht wurde. - In der Aufstellung von Bischoff (2) über die von Paresen betroffenen Muskeln steht der m.tibialis anterior an zweiter Stelle nach dem m.quadriceps femoris. - Die Elektromyographie und die klinische Symptomatik bildeten die Grundlage für das Zusammenfassen der Patienten zu einzelnen Gruppen. Die Einteilung des Diabetes erfolgte gemäß den Vorschlägen der WHO.

Aus kosmetischen Gründen waren die Muskelbiopsien für die Normalwerte nur von männlichen Personen entnommen worden; daher wurden später auch nur männliche Diabetiker ausgewählt und untersucht.

Das entnommene Muskelgewebe wurde nach der von Bücher und Pette angegebenen Methode (27, 28,) entweder sofort aufgearbeitet oder bei -20°C gelagert. Um größere Beimengen von Blut zu vermeiden, wurde das Muskelstückchen zwischen Mull getrocknet und gegebenenfalls auch so eingefroren. Vor der Aufarbeitung wurde das Gewebe

abgewogen. Das Probengewicht lag meist zwischen 100 mg und 300 mg. Das Muskelgewebe wurde im Verhältnis 1 : 20 mit 0,1 m $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Puffer (pH = 7,3) versetzt, unter ständiger Kühlung (4 x 1 Min. mit 50 000 UpM; Homogenisator von Edmund Bühler, Tübingen,) homogenisiert und anschließend zentrifugiert. (20 Min. 100 000 g, 4°C; Spinco-Ultrazentrifuge Modell L 2 Beckmann Instrumente GmbH, München). Der klare Überstand wurde in einen Meßzylinder dekantiert und kühl gestellt. Das Sediment wurde wieder mit etwa derselben Menge 0,1 m $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Puffer versetzt, unter entsprechender Kühlung 20 Min. mit dem Magnetrührer nachextrahiert und nochmals zentrifugiert (gleiche Bedingungen wie oben). Beide Überstände wurden vereinigt und aus der Gesamtmenge die genaue Verdünnung errechnet. Der Überstand diente zur Bestimmung der Enzymaktivitäten.

Diese erfolgten in optischen Tests nach Warburg (29), berechnet in Internationalen Einheiten (IE), ausgedrückt in mMol Substratumsatz/min/g Feuchtgewicht. Die Messungen wurden mit einem Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von 366 nm durchgeführt.

Testansätze (29)

Phosphoglucomutase (PGM)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 8 mM, TPN 0,3 mM, Cystein 10 mM,
Glu-1-P 8 mM, G-6-P-DH 0,7 IE
pH = 7,6, T = 25 °C

Hexokinase (HK)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 8 mM, TPN 0,3 mM, ATP 1,5 mM,
D-Glucose 2 mM, G-6-P-DH 0,7 IE
pH = 7,6, T = 25 °C

Fruktose-1,6 -Diphosphat-Aldolase (ALD)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, DPNH 0,22 mM, FDP 4 mM, TIM 0,72 IE
GDH 1,2 IE
pH = 7,6, T = 25 °C

Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 3,3 mM, GSH 2,4 mM, DPNH 0,22 mM,
ATP 1,5 mM, D-3-PGS 7 mM, PGK 3,6 IE
pH = 7,6, T = 25 °C

3-Phospho-Glycerat-Kinase (PGK)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 6,6 mM, GSH 2,4 mM, DPNH 0,22 mM,
ATP 1,5 mM, D-3-PGS 14 mM, GAPDH 1,8 IE
pH = 7,6, T = 25 °C

Enolase (EN)

Imidazol/HCl-Puffer 100 mM, MgSO_4 8 mM, KCl 75 mM, DPNH
0,22 mM, ADP 1 mM, D-2-PGS 1 mM, PK 1,5 IE, LDH 2,7 IE
pH = 7,0, T = 25 °C

Pyruvat-Kinase (PK)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 8 mM, KCl 75 mM, DPNH 0,22 mM,
ADP 1,5 mM, PEP 0,8 mM, LDH 0,9 IE
pH = 7,6, T = 25 °C

Lactat-Dehydrogenase (LDH)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, DPNH 0,22 mM, Pyruvat 2,4 mM
pH = 7,6, T = 25 °C

Malat-Dehydrogenase (MDH)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, DPNH 0,22 mM, Oxalacetat 0,2 mM
pH = 7,6, T = 25 °C

Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 40 mM, DPNH 0,22 mM,
 α -KGS 3 mM
pH = 7,6, T = 25 °C

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

$\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ 100 mM, EDTA 5 mM, DPNH 0,22 mM,
 α -KGS 7 mM, L-Alanin 40 mM, LDH 0,9 IE
pH = 7,4, T = 25 °C

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

$\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ 100 mM, EDTA 5 mM, DPNH 0,22 mM, α -KGS 5 mM
L-Aspartat 30 mM, MDH 0,7 IE
pH = 7,4, T = 25 °C

Adenylat-Kinase = Myokinase (MK)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, KCl 75 mM, MgSO_4 8 mM, DPNH 0,22 mM
ATP 3 mM, AMP 3 mM, PEP 0,8 mM, PK 1,5 IE, LDH 2,7 IE
pH = 7,6, T = 25 °C

Kreatin-Phospho-Kinase (CPK)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 8 mM, DPNH 0,22 mM, ATP 3 mM
Kreatin 25 mM, PEP 0,8 mM, PK 1,1 IE, LDH 2,2 IE
pH = 7,6, T = 25 °C

Glycerin-1-Phosphat-Dehydrogenase (GDH)

(abweichend vom Hoppe/Seyler nach Laudahn (30))

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, DPNH 0,22 mM, FDP 4 mM, ALD 0,9 IE
pH = 7,6, T = 25 °C

Abkürzungen:

ADP	Adenosin-diphosphat
ALD	Frunktose-1,6-Diphosphat-Aldolase
AMP	Adenosin-monophosphat
ATP	Adenosin-triphosphat
CPK	Kreatin-Phospho-Kinase
DPNH	Diphosphopyridinnucleotid (reduziert)
EDTA	Äthylendiamintetraacetat
EN	Enolase
FDP	Fruktose-1,6-Diphosphat
GAPDH	Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase
GDH	Glycerin-1-Phosphat-Dehydrogenase
Glu-1-P	Glucose-1-Phosphat
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
G-6-P-DH	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GSH	Glutathion (reduziert)
HK	Hexokinase
a-KGS	a-Ketoglutarat
LDH	Lactat-Dehydrogenase
MDH	Malat-Dehydrogenase
MK	Myokinase
PEP	Phosphoenolpyruvat
PGK	Phospho-Glycerat-Kinase
PGM	Phosphoglucomutase
D-2-PGS	D-2-Phosphoglycerat
D-3-PGS	D-3-Phosphoglycerat
PK	Pyruvat-Kinase
TIM	Triose-Phosphat-Isomerase
TPN	Triphosphopyridinnucleotid (oxydiert)
TRAP	Triäthanolamin-Hydrochlorid-Puffer

Ergebnisse:
=====

I. Normalwerte

Die Mittelwerte und die Standardabweichung der Enzymaktivitäten, die bei den Proben der 4 Kontrollpersonen erhalten worden waren, gibt Tabelle 1 wieder. Schwierigkeiten in der Materialbeschaffung zwangen dazu, die Werte von nur 4 normalen Muskelbiopsien als Ausgangsbasis für den Vergleich mit dem Enzymmuster der diabetischen Muskulatur zu nehmen. Doch sowohl im Hinblick auf die absolute Höhe als auch hinsichtlich der Streubreite decken sich die Werte weitgehend mit denen anderer Autoren, die schon länger Enzymbestimmungen an menschlicher Skelettmuskulatur durchführen. Deren Normalwerte sind zum Vergleich ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführt.

Die abweichenden Werte sind, abgesehen von den etwas variierenden Untersuchungsmethoden, wohl in erster Linie auf die unterschiedlichen Muskeltypen zurückzuführen. Aus dem Arbeitskreis Bücher stammt die biochemische Differenzierung der weißen und roten Muskulatur. Diese ist durch die unterschiedliche Potenz charakterisiert, die Glykolyse bzw. die Fettsäureoxydation zur Energiegewinnung heranzuziehen. Dies spiegelt sich in einem ganz spezifischen Muster der Enzymaktivitäten wieder. Beim Menschen gibt es zwar keine rein "roten" bzw. rein "weißen" Muskeln. Doch ist hier jeder Muskel durch ein ihm eigenes Mischungsverhältnis gekennzeichnet.

Der hier untersuchte *m. tibialis anterior* besitzt nach der von Laudahn (31) zusammengestellten Übersicht mehr rote als weiße

Tabelle 1

Normalwerte mit Standardabweichungen 2σ. Die Angaben der Enzymaktivitäten erfolgen in Internationalen Einheiten (IE) pro g Feuchtgewicht. n = Anzahl der Proben.

Enzyme	Eigene Werte	Laudahn (30)	Pette (28)	Kleine (33)	
PGM	96,3 ± 9,1	- -	43,0	- -	- -
HK	1,04 ± 0,21	0,15 ± 0,038	0,567	- -	- -
ALD	33,2 ± 2,2	51,0 ± 11,5	25,16	41,8	47,0
GAPDH	142,6 ± 37,3	121,0 ± 23,0	202,5	- -	- -
PGK	119,3 ± 36,3	202,0 ± 37,0	111,1	- -	- -
EN	107,8 ± 11,6	40,0 ± 9,7	78,0	- -	- -
PK	258,6 ± 41,3	140,0 ± 39,0	116,0	- -	- -
LDH	125,4 ± 27,0	127,0 ± 32,0	96,0	218,4 ± 49,6	114,5 ± 24,1
GDH	11,2 ± 0,83	13,1 ± 4,3	12,15	- -	- -
MDH	162,6 ± 19,6	152,0 ± 47,0	262,67	239,6 ± 16,3	335,7 ± 74,6
GLDH	0,43 ± 0,215	0,11 ± 0,048	1,15	0,98 ± 0,19	0,24 ± 0,24
GPT	2,47 ± 0,42	3,1 ± 1,0	3,5	4,2 ± 0,4	6,3 ± 2,1
GOT	34,7 ± 4,12	30,0 ± 9,3	44,5	35,8 ± 4,9	42,8 ± 15,1
CPK	165,8 ± 45,3	173,0 ± 29,0	121,8	196,0 ± 7,9	126,4 ± 19,9
MK	81,5 ± 10,5	69,0 ± 18,0	90,17	- -	59,4 ± 11,9
m.tib.ant.	n = 4	Extremitätenm. n = 25	Rückenm. n = 1	weißer M.-typ n = 2	roter M.-typ n = 5

Fasern. Laudahn selbst konnte allerdings keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Extremitätenmuskulatur finden.

II. Patienten mit subklinischem Diabetes

In Tabelle 2 sind die Patienten mit subklinischem Diabetes zusammengefaßt. (Einteilung des Diabetes nach WHO). Es sind ältere Leute, deren Diabetes anlässlich eines Krankenhausaufenthaltes entdeckt wurde. Ihre Blutzuckerwerte blieben allein durch entsprechende Diät im Normbereich. Das EMG war bei allen unauffällig.

Die Enzymaktivitäten dieser Patienten sind durchwegs normal oder erniedrigt. Es ist jedoch nicht wahrscheinlich, daß dies speziell auf die diabetische Stoffwechsellage zurückzuführen ist. Der Grund dafür liegt eher in der Vielfalt der anderen Krankheiten, die diese Patienten in die Klinik geführt haben, vor allem in der langdauernden Bettruhe und dem z.T. stark reduzierten Allgemeinzustand:

Pat. H.B.R. (Nr. 4) hatte eine Arthrose der Wirbelsäule und der Kniegelenke, die ihm das Gehen unmöglich machte; ähnlich bei Pat. M.A. (Nr. 11), der zudem über Parästhesien in beiden Beinen klagte.

Pat. K.L. (Nr. 8) war bettlägerig infolge einer Leberzirrhose mit massivem Ascites und einer kardialen Dekompensation nach einem Herzinfarkt.

Pat. D.R. (Nr. 2) zeigte ebenfalls eine kardiale Dekompensation mit Lungenemphysem, außerdem einen Leberschaden durch

Alkoholabusus und trophische Störungen an beiden Unterschenkeln, angeblich durch Erfrierungen im Krieg bedingt.

Pat. Sch.H. (Nr. 17) hat zwar eine P.c.P., zeigt aber weitgehend normale Werte.

Bekanntlich besteht eine Wechselwirkung zwischen dem Ausmaß der Muskelbelastung und der Stoffwechselreaktion in der Muskelzelle (34, 35, 36,). Bei langdauernder Ruhigstellung atrophiert die Muskulatur, und es ist anzunehmen, daß sich dies auch im Stoffwechsel der Muskelzelle auswirkt. So führt Lau-dahn (31, 37,) die starke Abnahme im Endstadium seiner PMD-Patienten nicht nur auf die Krankheit selbst, sondern auch auf die fehlende funktionelle Belastung zurück. Faktoren dieser Art mögen dazu beigetragen haben, das Enzymmuster dieser Patienten unter die Normgrenze zu verschieben. Bei Pat. D.R. (Nr. 2) ist auch eine alkoholbedingte Neuropathie in Betracht zu ziehen.

Erhöht ist lediglich die MDH und GLDH bei Pat. H.B.R. (Nr. 4) und die GOT und GPT bei Pat. K.L. (Nr. 8). Auf das Verhalten dieser Enzyme, speziell der beiden Transaminasen wird später noch ausführlicher eingegangen.

Tabelle 2

Patienten mit subklinischem Diabetes, Enzymaktivitäten in IE/g Feuchtgewicht

Enzyme	Nr. 2 D.R.	Nr. 4 H.B.R.	Nr. 9 K.L.	Nr. 11 M.A.	Nr. 17 Sch.H.
PGM	38,7	82,1	30,65	71,1	66,4
HK	0,476	0,867	0,512	0,628	0,664
ALD	12,92	29,99	35,01	7,57	25,605
GAPDH	48,3	77,635	158,1	133,8	114,6
PGK	64,3	101,42	130,2	75,76	131,55
EN	33,6	38,59	51,5	40,8	112,5
PK	90,2	217,2	104,3	101,64	275,8
LDH	72,25	65,2	51,13	2,14	195,05
GDH	4,65	7,665	4,77	0,803	5,61
MDH	137,65	287,55	118,0	141,47	166,6
GLDH	0,421	0,783	0,491	0,529	0,386
GPT	1,752	2,35	10,13	1,254	0,874
GOT	29,8	31,23	56,1	9,1	28,1
CPK	68,754	81,75	114,9	111,92	152,8
MK	- -	- -	52,3	81,88	- -

III. Patienten mit latentem Diabetes

Um den Blutzucker dieser Patienten im Normbereich zu halten, war eine Behandlung mit Artosin bzw. Silubin oder ähnlichem nötig. Das EMG war bei allen unauffällig mit Ausnahme von Patient W.J. (Nr. 22), der zwei apoplektische Insulte gehabt hatte, im Mai 1968 links und im August 1968 rechts, beide Male mit totaler Hemiparese, die sich zur Zeit der Muskelbiopsie noch nicht vollständig zurückgebildet hatte.

Auch diese Patientengruppe ist hinsichtlich ihrer zusätzlichen Krankheiten heterogen zusammengesetzt, doch spielt hier die Stoffwechselstörung eine größere Rolle als bei der vorigen Gruppe. Eine Zusammenstellung der einzelnen Patienten und ihrer Krankheiten erscheint nochmals am Schluß der Arbeit.

Bei Betrachtung des Enzymmusters in Tabelle 3 fällt auf, daß die GAPDH, PGK und, mit einer Ausnahme, auch die LDH erhöht sind, während die anderen Enzyme der Glykolyse im Normbereich liegen. Dies könnte für eine gesteigerte Glykolyse sprechen, obgleich sämtliche anderen Enzyme des Embden-Meyerhof-Abbaus im Normbereich liegen. Aus den vorliegenden Enzymen läßt sich jedoch nicht entscheiden, ob die Glucose aus dem Blut stammt oder durch Glykogenmobilisation im Muskel selbst in das Embden-Meyerhof-Schema eingeschleugt wurde. Die erhöhte HK bei Pat. St.R. (Nr. 21) und bei Pat. K.S. (Nr. 10) würde für das erstere sprechen; bei den anderen Patienten ist die HK allerdings nicht verändert.

Tabelle 3

Patienten mit latentem Diabetes, Enzymaktivitäten in IE/g Feuchtgewicht

Enzyme	Nr. 21 St.R.	Nr. 22 W.J.	Nr. 9 K.R.	Nr. 14 P.G.	Nr. 10 K.S.
PGM	104,75	96,8	104,4	92,59	107,5
HK	3,153	1,104	0,926	1,124	2,92
ALD	28,79	31,67	35,075	35,87	45,7
GAPDH	161,1	201,8	292,2	263,3	145,75
PGK	157,47	252,6	198,67	174,7	168,7
EN	98,68	122,3	129,0	112,63	161,65
PK	248,23	286,1	235,0	184,3	378,5
LDH	213,9	198,7	258,33	165,6	119,6
GDH	8,75	17,77	12,48	7,16	15,2
MDH	113,05	146,2	231,1	293,75	164,0
GLDH	0,605	0,336	0,412	0,665	0,175
GPT	1,25	2,27	3,464	12,11	3,33
GOT	28,1	52,29	51,44	62,06	54,33
CPK	152,8	311,3	230,0	191,5	185,3
MK	- -	- -	- -	78,2	- -

Die gesteigerte Aktivität der LDH läßt den Schluß zu, daß das in der Glykolyse anfallende Pyruvat nicht ausschließlich dem intramitochondrialen Citratzyklus zugeführt wird, sondern nach Reduzierung zu Lactat gemäß dem Konzentrationsgefälle aus der Zelle in die Blutbahn diffundiert. Dies stimmt mit früheren Befunden von Thompson (38) und anderen überein, nach denen beim Diabetiker der Pyruvatspiegel im Serum erhöht ist.

Eine Resynthese von Pyruvat oder Lactat zu Glucose innerhalb der Muskelzelle spielt nach übereinstimmender Meinung nur eine geringe Rolle, da die Aktivität der dafür notwendigen Enzyme (Pyruvatcarboxylase und Phosphoenolpyruvatcarboxykinase) kaum meßbar ist (20, 37,). Wahrscheinlich wird das Lactat in der Leber weiter metabolisiert (Cori-Zyklus). Friedmann (39) fand in seinen Experimenten unter anderem, daß die Gluconeogenese in der diabetischen Leber unter einem vermehrten Einbau von C_3 -Metaboliten erfolgt. Des weiteren liegt bei allen Patienten, Pat. St.R. (Nr. 21) ausgenommen, eine erhöhte Aktivität der GPT und GOT vor. Über die anderen Enzyme läßt sich keine einheitliche Aussage treffen. Sie zeigen unterschiedliches Verhalten. Als Beispiel sei das Enzymmuster von Pat. K.R. (Nr. 9) und Pat. P.G. (Nr. 14) graphisch dargestellt.

Bei den graphischen Zeichnungen sind die Änderungen der Enzymaktivitäten in Normprozenten wiedergegeben. Bewußt wurde dabei auf die sonst übliche Darstellung der Enzymaktivitäten in Säulenform verzichtet und die Werte ohne Berücksichtigung der biochemischen Zusammenhänge verbunden. Dadurch wird ein schnelles optisches Erfassen der jeweiligen Enzymmusterverschiebung ermöglicht.

Abb. 1

Pat. K.R. (Nr. 9)

(Prozentuale Änderung der Enzymaktivitäten)

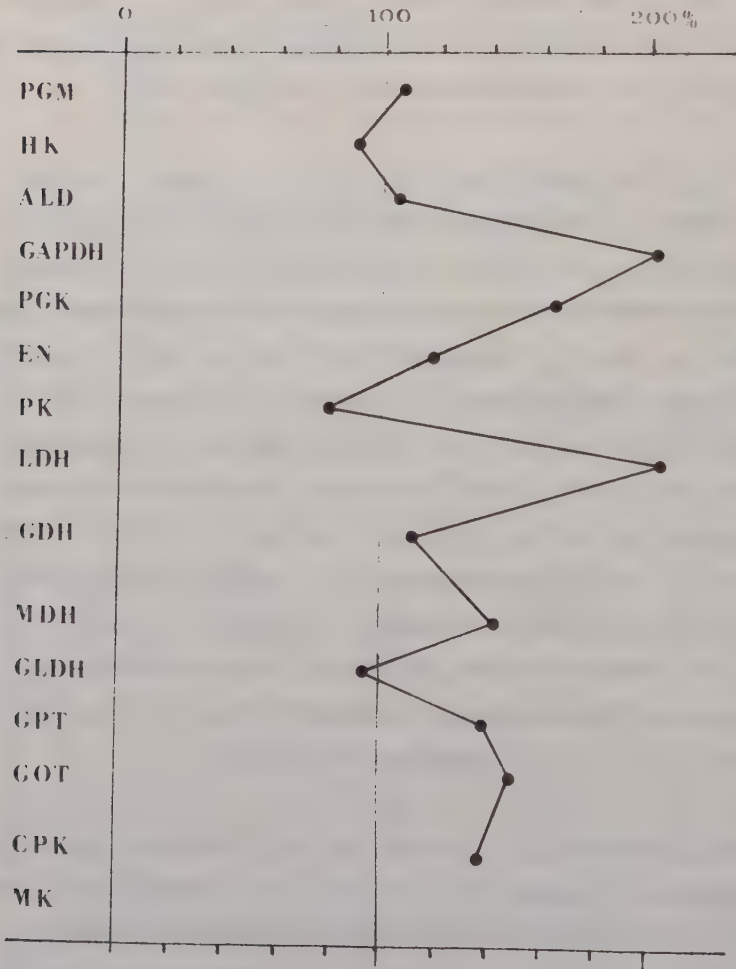
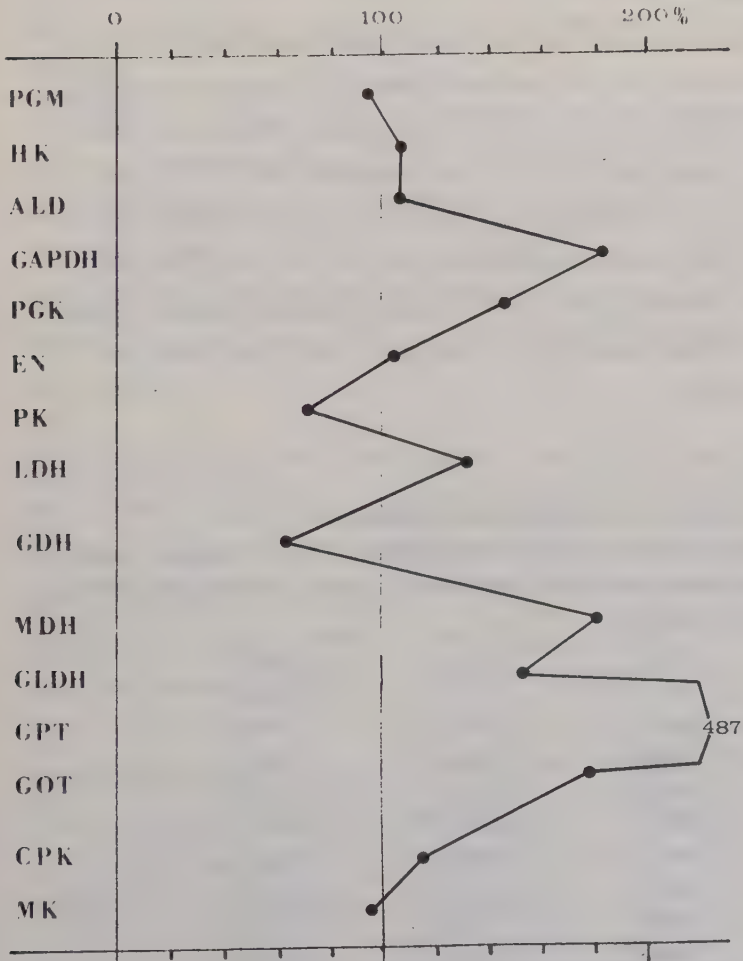


Abb. 2

Pat. P.G. (Nr. 14)

(Prozentuale Änderung der Enzymaktivitäten)



IV. Manifeste Diabetiker

Diese Gruppe enthält sechs klinisch gesicherte Neuropathien und einen jugendlichen Diabetiker. Er sei zunächst gesondert besprochen.

Der Patient O.H. (Nr. 13) war nach einem Verkehrsunfall mit einer gesplitterten Unterschenkelfraktur eingeliefert worden. Am Tag darauf geriet er in ein diabetisches Koma, das jedoch schnell erkannt und entsprechend behandelt wurde. Er wurde dann auf 28 IE Depotinsulin/die und Diät eingestellt. Dabei ging auch die Zuckerausscheidung im Urin von 75 g/die auf 2-6 g/die zurück. Sonst zeigte er keine pathologischen Befunde. Das EMG war unauffällig, abgesehen von einer erhöhten Ruheaktivität.

Tabelle 4

Pat. O.H. (Nr. 13) Jugendlicher Diabetiker

Enzymaktivitäten in IE/g Feuchtgewicht. Die in Klammern gesetzten Zahlen entsprechen den Enzymwerten in der prozentualen Abweichung vom Normwert.

PGM	287,2	(298)
HK	1,15	(111)
ALD	50,35	(152)
GAPDH	520,6	(365)
PGK	472,9	(396)
EN	321,1	(299)
PK	578,4	(224)
LDH	567,0	(452)
GDH	6,88	(61)
MDH	564,7	(347)
GLDH	0,329	(76)
GPT	25,02	(1013)
GOT	104,73	(302)
CPK	467,0	(282)
MK	126,9	(155,7)

Die Enzymaktivitäten, in Tabelle 4 aufgeführt, sind die höchsten, die innerhalb dieser Studie gemessen wurden. Sie betragen ein Vielfaches der Norm, besonders auffällig bei den Enzymen des Embden-Meyerhof-Schemas und den beiden Transaminasen; die GPT hat den relativ höchsten Wert aller gemessenen Aktivitäten. Die HK liegt im Normbereich, die GDH und GLDH sind erniedrigt.

Die gesteigerte Aktivität der Enzyme ist um so bemerkenswerter als in den vergleichbaren Untersuchungen an der menschlichen Leber die Abweichung vom Prozentwert der Norm nicht über 200 % hinausgeht. Lediglich bei Tierversuchen, wo experimentell extreme Stoffwechselbedingungen über längere Zeit hergestellt werden können, gibt es Aktivitätserhöhungen in diesem Ausmaß.

Hier erscheint die Bemerkung wichtig, daß die Probeexcision bei diesen Patienten erst nach der optimalen Einstellung mit Insulin entnommen wurde. Aus Tierversuchen geht hervor, daß unter dem Einfluß von Insulin die durch Alloxan erzeugte Stoffwechselstörung sowohl in der Leber als auch im Fett- oder Muskelgewebe weitgehend reversibel ist und zwar innerhalb weniger Stunden bis Tage. Bei Pat. O.H. (Nr. 13) lagen zwischen der Entdeckung der Diabetes und der Muskelbiopsie etwa 6 Wochen. Wieviele Stunden am Tag der Muskelbiopsie zwischen Insulinapplikation und Probenexcision lagen, war nachträglich leider nicht mehr festzustellen.

Insulin stimuliert die Glykolyse und erhöht den Aminosäureeinstrom in die Zelle. Auf den Pat. O.H. (Nr. 13) angewendet hieße das, daß er überschießend auf Insulin reagiert hat.

Es könnte sich auch um eine gesteigerte Glykogenolyse handeln, zumal die HK noch im Normbereich liegt. Dies stimmt auch mit den Befunden anderer Autoren (26, 23,) überein, die bei Diabetikern keine Änderung der HK beobachten konnten. Insulin bewirkt nur eine Aktivitätssteigerung der leberspezifischen Glucokinase. Die anderen Isoenzyme der HK werden von Insulin nicht beeinflusst. Für die erhöhten Transaminasen gibt es dabei keine Erklärung. Die in der Leber gefundenen, auf das 5 - 6fache der Norm erhöhten GOT und GPT werden mit einer gesteigerten Gluconeogenese aus Aminosäuren begründet. Die Fähigkeit der Gluconeogenese ist aber fast ausschließlich in der Leber und Niere lokalisiert (39, 40, 41, 42,). Dies kann hier also nicht zutreffen.

Die übrigen Patienten dieser Gruppe, deren Enzymwerte in Tabelle 5 aufgeführt sind, haben alle eine klinisch gesicherte Neuropathie. Nur Patient R. S. (Nr. 15) weist weder Sensibilitätsstörungen noch Muskelschwächen auf; sein EMG zeigt nur mäßige Störungen im Sinn einer Neuropathie. Die Änderungen im EMG der Patienten H.F. (Nr. 5) und R.S. (Nr. 15) sind myogen-neurogener Art, während bei den übrigen Patienten neurogene Störungen das Bild bestimmen.

Das von den Patienten S.R. (Nr. 19) und I.H. (Nr. 7) angefertigte histologische Präparat zeigt ebenfalls, wenn auch nur eine geringgradige, neurogene Muskelatrophie (gruppierte verkleinerte Faserdurchmesser, randständige Kerne).

Alle Patienten sind insulinbedürftig, Pat. S.R. (Nr. 19) ausgenommen. Er wurde mit Redul plus und Silubin behandelt,

Tabelle 5
Patienten mit diabetischer Neuropathie, Enzymaktivitäten in IE/g Feuchtgewicht

Enzyme	Nr. 12 M.H.	Nr. 5 H.F.	Nr. 19 S.R.	Nr. 18 S.M.	Nr. 15 R.S.	Nr. 7 J.H.
PGM	90,88	106,2	107,2	144,9	42,2	56,4
HK	0,82	1,55	1,45	1,81	0,93	1,04
ALD	41,83	45,2	39,34	45,9	12,6	16,11
GAPDH	210,8	257,5	289,0	280,0	109,3	104,6
PGK	206,3	244,0	161,0	279,0	49,9	89,5
EN	124,2	88,0	137,0	140,0	55,8	51,47
PK	225,0	200,0	270,4	260,7	105,03	99,5
LDH	148,0	131,0	130,7	101,0	103,56	51,95
GDH	8,1	15,5	9,33	13,9	1,996	5,48
MDH	159,0	217,4	224,0	148,45	117,9	136,2
GLDH	0,43	0,44	0,49	0,35	0,349	0,506
GPT	12,14	3,96	3,04	1,37	1,107	3,3
GOT	61,1	38,5	44,24	30,5	9,23	22,67
CPK	219,0	164,1	227,4	230,6	92,67	119,03
MK	39,3	124,7	163,5	175,9	46,5	80,1
Diabetes- dauer:	2 Jahre	3 Jahre	3 Jahre	7 Jahre	10 Jahre	23 Jahre

was aber wahrscheinlich nicht optimal war, da er komaartige Anfälle in der Anamnese angibt.

Die Reihenfolge der Patienten in Tabelle 5 entspricht der Diabetesdauer. Dabei ergibt sich die interessante Tatsache, daß die beiden Patienten I.H. (Nr. 7) und R.S. (Nr. 15) generell normal bis erniedrigte Werte haben, während das Enzymmuster der übrigen Patienten wohl zwischen diesen beiden und dem Patienten O.H. (Nr. 13) mit dem erst kürzlich entdeckten Diabetes einzuordnen ist.

Bei den ersten vier Patienten der Tabelle 5 ist die GAPDH und die PGK konstant, die HK in drei von vier Fällen erhöht. Das Ende der Glykolysekette, die EN, PK und LDH, liegen wieder im Normbereich. Dieser Trend war schon bei dem Enzymmuster der latenten Diabetiker sichtbar. Die Aktivität der LDH ist im Gegensatz zur Patientengruppe mit latentem Diabetes nie gesteigert. Die GPT verhält sich unterschiedlich. Sie scheint parallel mit der Zeitdauer des Diabetes zuerst stark gesteigert zu sein, um dann unter die Normgrenze zu fallen.

Außerdem fällt auf, daß alle Patienten bis auf Pat. M.H. (Nr. 12), der aktive Denervierungszeichen im EMG und äußerlich sichtbare Paresen aufwies, erhöhte MK-Aktivitäten haben. In diesem Zusammenhang ist das umseitig dargestellte Enzymmuster eines Patienten mit Polymyositis (Abb. 7) interessant. Es zeigt innerhalb der Glykolyse gleichartige Verschiebungen, die energieliefernden Enzyme sind noch stärker erhöht, desgleichen die PGM und GDH, während die MDH und die aminosäuren-

Abb. 3

Pat. M.H. (Nr. 12)

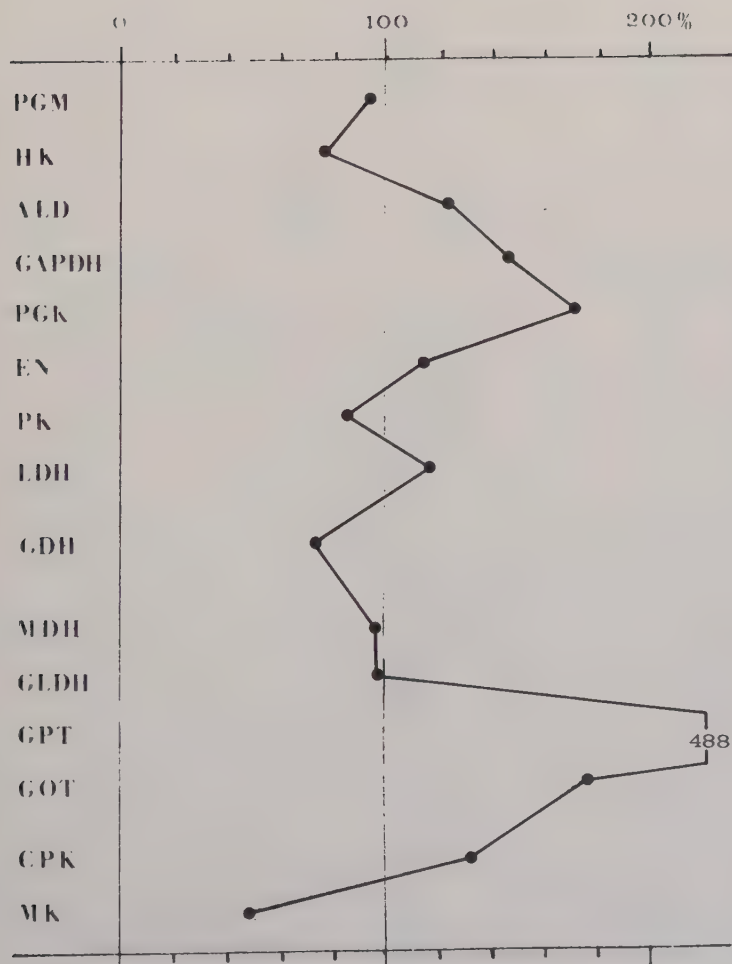


Abb. 4

Pat. H.F. (Nr. 5)

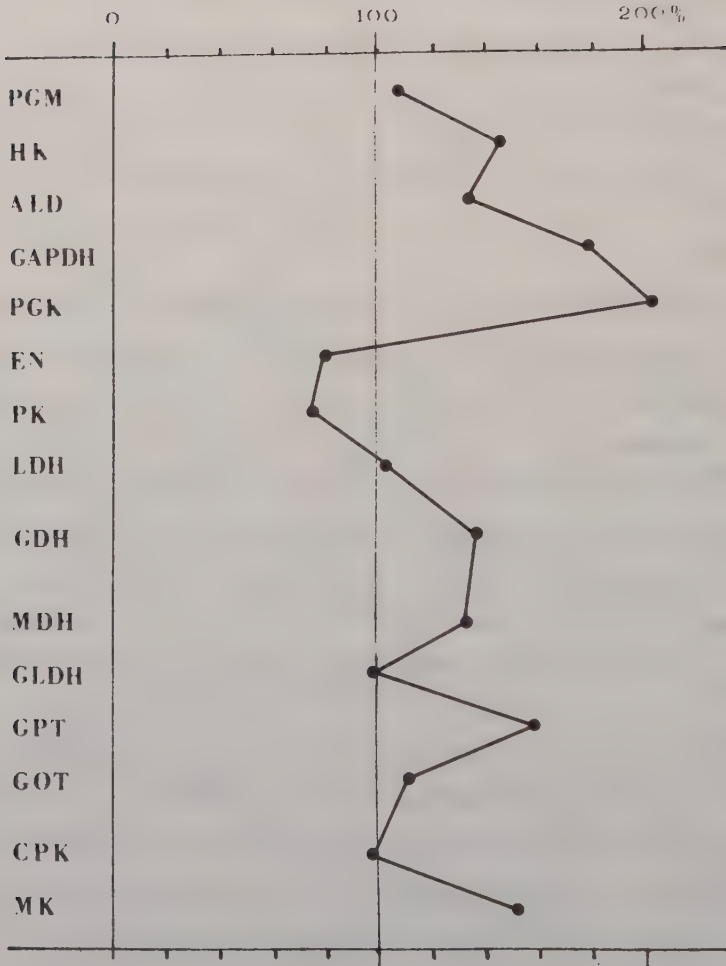


Abb. 5

Pat. S.R. (Nr. 19)

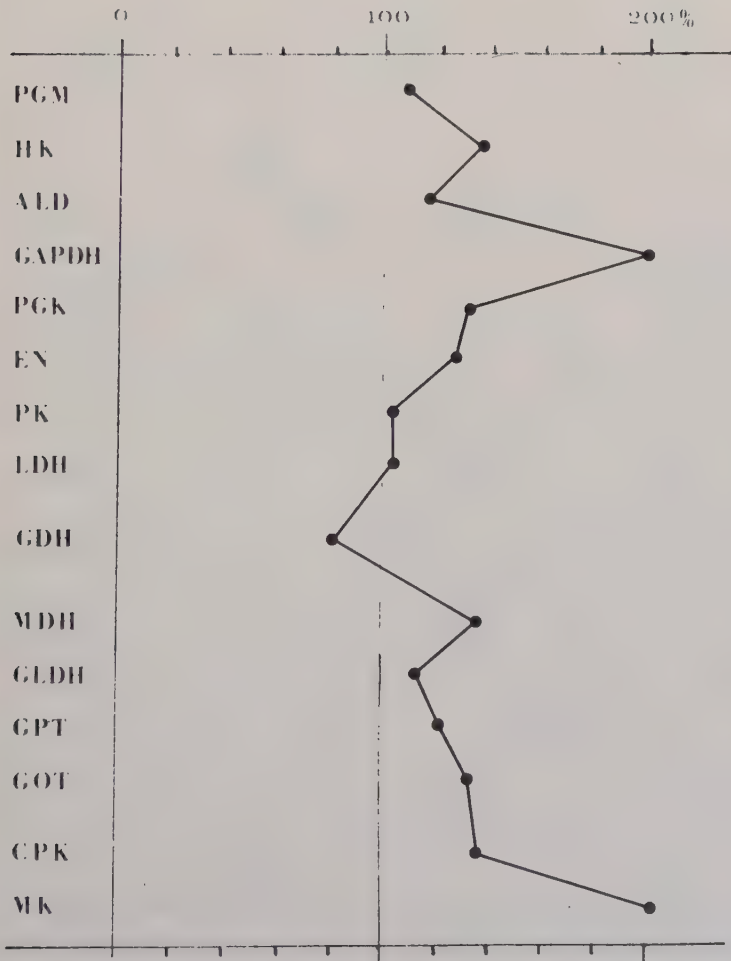


Abb. 6

Pat. S.M. (Nr. 18)

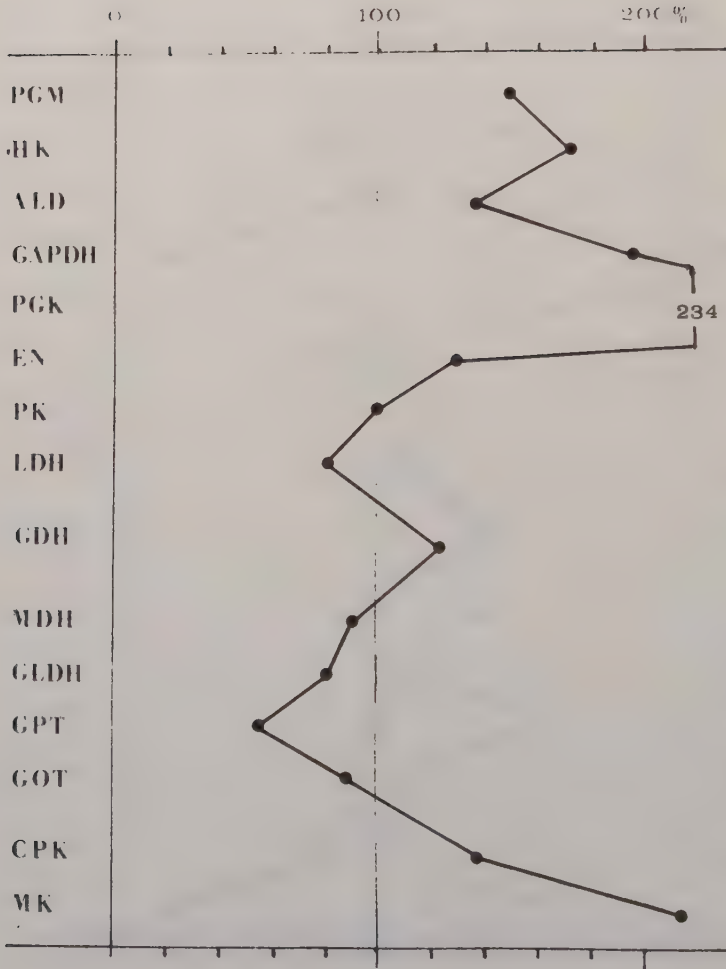
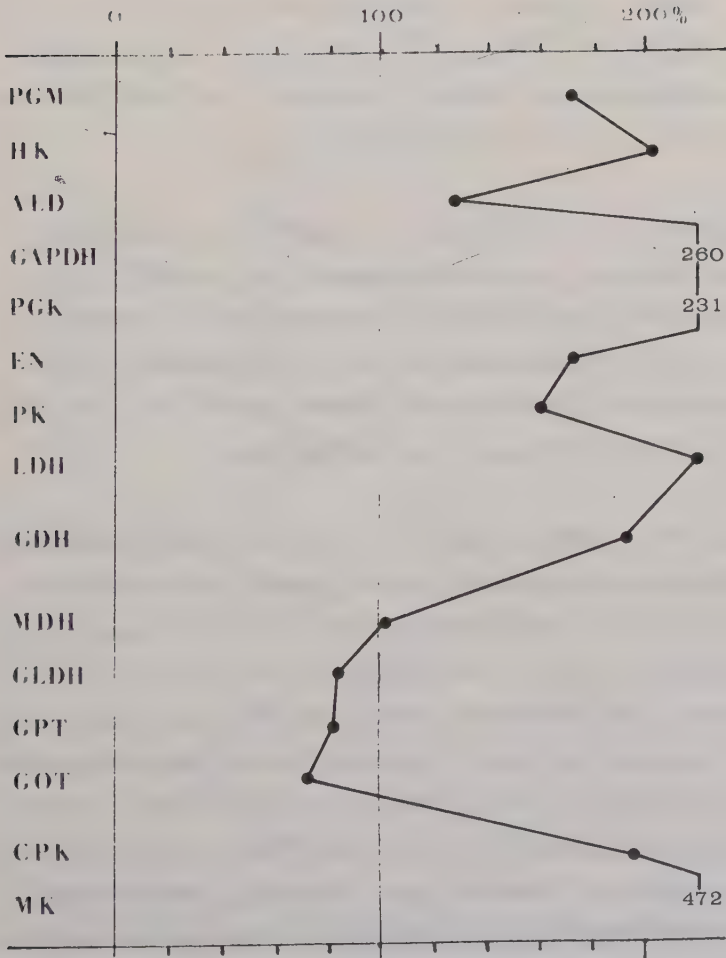


Abb. 7

Pat. Sch. D. (Nr. 16)



umsetzenden Enzyme unverändert sind. Es ist schwer zu entscheiden, ob das ähnliche Bild dieses Patienten Zufall oder ob es gleiches Ergebnis verschiedener Ursachen ist.

Bei den beiden Patienten mit der längsten Diabetesdauer (10 und 23 Jahre) sind die Enzymaktivitäten unter die Norm gesunken. Die Werte sind in Tabelle 5 enthalten, die graphische Darstellung folgt in den Abbildungen 8 und 9.

Ein Vergleich mit den subklinischen Diabetikern drängt sich auf, zumal wenn man aus der Krankengeschichte erfährt, daß beide Patienten eine claudicatio intermittens mit röntgenologisch sichtbarer Gefäßverkalkung haben. Die konstante Minderdurchblutung bei diesen Patienten bleibt sicherlich nicht ohne Einfluß auf den Stoffwechsel der Muskelzelle.

Ähnliche Gründe wurden eingangs für die erniedrigten Enzymwerte der subklinischen Diabetiker geltend gemacht. Einerseits muß hier die Tatsache berücksichtigt werden, daß die Neuropathie oft erster Anlaß ist, nach einem Diabetes zu fahnden (2, 43,). In dem Bemühen, die diabetische Neuropathie zu klassifizieren und sie von anderen, ähnlichen Krankheitsbildern abzugrenzen, wird immer wieder betont, wie vielfältig die Ursachen sind, die zum Bild einer Polyneuropathie führen. Eine Übersicht gibt die Arbeit von Hopf. Die Liste der neuro- und meist sekundär auch myotoxischen Ursachen reicht von der allgemein geänderten Stoffwechsellage im Alter über Arteriosklerosis zu spezifischen Schäden wie Alkoholabusus, Leberaffektionen, Elektrolytverschiebungen und Arzneimitteln Nebenwirkungen.

Abb. 8

Pat. R.S. (Nr. 15)

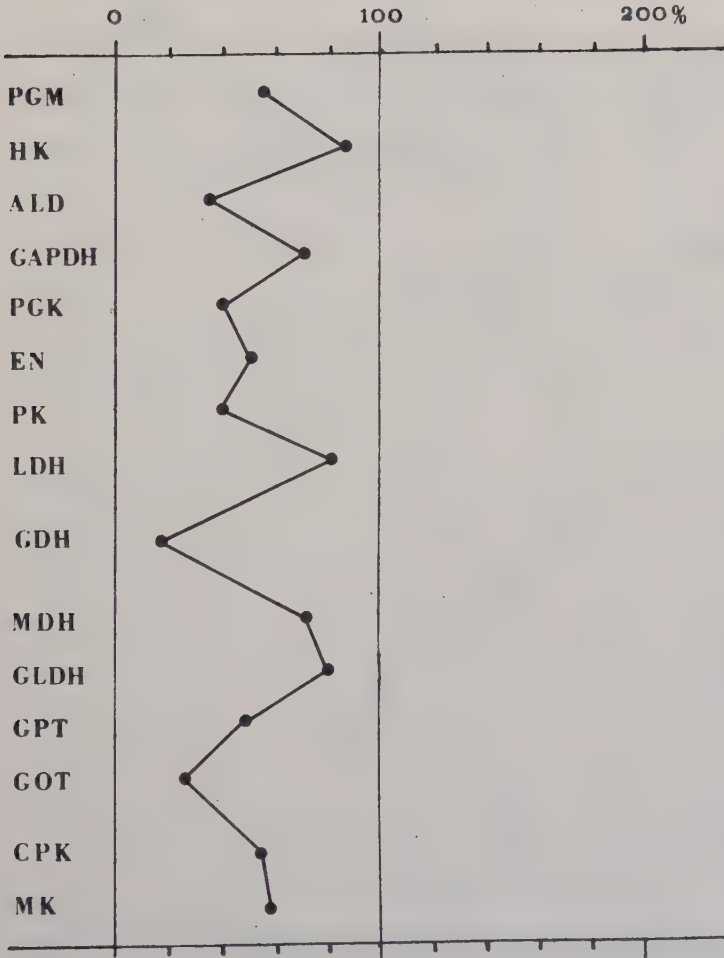
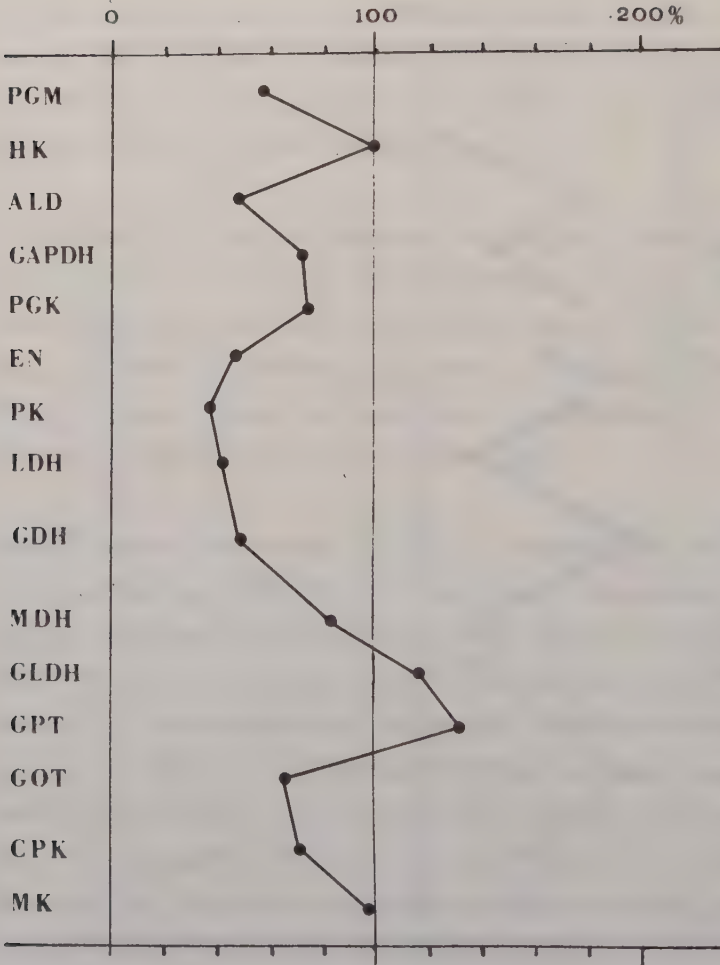


Abb. 9

Pat. J.H. (Nr. 7)



Andererseits beweisen die kritischen Studien von Pirart (45) und Hopf (46), daß die Diagnose "Diabetische Neuropathie" erst nach Ausschluß anderer Ursachen gestellt werden darf. Hier soll dem EMG der Ausschlag für die Zuordnung gegeben werden, das bei den subklinischen Diabetikern keinen Anhalt für einen pathologischen Prozeß ergab. Dabei bleibt offen, in welchem Ausmaße andere Faktoren zusätzlich zur diabetischen Stoffwechsellaage die Entstehung der Neuropathie bei den zuletzt aufgeführten Patienten beschleunigt haben.

Zusammenfassende Diskussion:

Vergegenwärtigt man sich das heutige Wissen über die Wirkung des Insulins an der Muskelzelle, so ergeben sich etwa folgende Punkte:

- a) Erhöhung der Glykolyse über einen beschleunigten Eintritt von Glucose, Wirkung an der Zellmembran, spezifische Aktivierung eines Transportsystems der Zellmembran;
- b) vermehrte Einschleusung von Aminosäuren und sekundär erhöhte Proteinsynthese;
- c) gesteigerter Einstrom von K^+ , Na^+ und Phosphat in die Zelle, ebenfalls eine Wirkung des Insulins an der Zellmembran;
- d) Stimulierung der Glycogensynthese, durch eine Aktivierung der Glycogensynthetase;
- e) vermehrte RNS-Bildung und zwar hauptsächlich m-RNS;
- f) Verminderung der Lipolyse im Muskel, eventuell nur ein indirekter Effekt über die reziproke Wechselwirkung zwischen Glucose und Fettsäureoxydation.

Eine ausführliche Darstellung der Reaktionsmechanismen ist im Handbuch des Diabetes mellitus enthalten. (15, 42,)

Damit ergibt sich ein Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Arbeit, da hier eine gesteigerte Aktivität einiger Glykolyseenzyme und der Enzyme, die am Aminosäureumsatz beteiligt sind, gefunden wurden, und zwar sowohl beim latenten als auch beim manifesten Diabetiker.

Mangels vergleichbarer Befunde über den Muskel sollen vorliegende Ergebnisse dem "Diabetesmuster" der Leber gegenübergestellt werden. Die Untersuchung von Schmidt (24) erstreckt sich ungefähr auf dieselben Enzyme. Schmidt berichtet über einen deutlichen Anstieg aller untersuchten Enzyme des Embden-Meyerhof-Weges mit einem Gipfel in der Gruppe der schlecht eingestellten Diabetiker. Er erwägt zuerst eine gesteigerte Glykolyse, als Versuch einer Regulation zumindest bei hohen Blutzuckerwerten. Anhand des Vergleiches der G-6-P-ase und der HK jedoch stellt er fest, daß zwar beide Aktivitäten gesteigert sind, dass aber das Verhältnis beider doch noch zugunsten der G-6-P-ase verschoben ist, woraus eine Gluconeogenese resultiert. In der Erhöhung der PK vermutet er einen vermehrten Kreislauf der C_3 - Verbindungen.

Stellt man die Befunde der verschiedenen Diabetesschweregrade im Muskel einander gegenüber, so ergibt sich das Höchstmaß an Veränderungen beim jugendlichen Diabetiker. Hier sind nahezu alle Enzymaktivitäten bis auf die GDH, HK und GLDH extrem vermehrt. In der Gruppe der latenten Diabetiker und der diabetischen Neuropathien sind die Änderungen weniger deutlich. Sie erstrecken sich in erster Linie auf eine bei beiden Gruppen einheitliche Vermehrung der GAPDH und PK. Sowohl die subklinischen Diabetiker als auch die beiden Neuropathien mit langjähriger Diabetesdauer weisen verminderte Enzymaktivitäten auf. Die Gründe hierfür wurden bereits diskutiert.

Aus den vorliegenden Enzymen ist nicht ersichtlich, welches Verhältnis auf der Stufe der G-6-P zwischen Glykolyse,

Pentosephosphatzyklus, Glykogensynthese und direkter Oxydation durch die G-6-P-DH besteht. Offenkundig ist nur die gesteigerte Glykolyse oder Glykogenolyse, wobei die teilweise erhöhte HK für das erste spricht.

Die Aktivitätssteigerung der Enzyme als Therapieeffekt könnte im Hinblick auf die Zeitspanne zwischen Krankheitsbeginn und Muskelbiopsie nur für den jugendlichen Diabetiker zutreffen. Doch macht die extreme Erhöhung der Enzymaktivitäten diese These unwahrscheinlich. Als zweite Möglichkeit wäre ein Kompensationsversuch der Zelle denkbar, als Adaption an das trotz Therapie ständig erhöhte Kohlenhydratangebot. Als dritte Hypothese ist zu erwägen, ob ganz allgemein der Glucose- und Aminosäurestoffwechsel gesteigert ist, um der Leber die notwendigen Metaboliten für die Gluconeogenese zu liefern. Diese Möglichkeit wurde bereits bei den latenten Diabetikern diskutiert.

Nicht zu entscheiden ist, welche Rolle bei den vorliegenden Enzymen eine Aktivierung durch Substrate, Stoffwechselmetaboliten, Cofaktoren oder Schwermetallen spielt. Die in vitro gegebenen "optimalen" Substratkonzentrationen für Enzyme entsprechen nicht denen in vivo, da die sich in vivo einstellenden Substratspiegel zumeist unterhalb der maximalen Umsatzrate der Enzyme liegen (27). Um optimale Aussagen zu treffen, müßten Substratmessungen und die Bestimmung der Enzymaktivitäten gleichzeitig erfolgen. Doch erlauben nach heutigen Erkenntnissen auch die Enzymwerte allein Rückschlüsse auf bevorzugt ablaufende Stoffwechselzyklen. Sie gelten als deren Parameter.

Ob der Erhöhung der Enzymaktivitäten eine echte Induktion, d.h. eine quantitativ vermehrte Enzymsynthese, oder Steigerung durch Substrate und Cofaktoren zu Grunde liegt, ließe sich nur durch analoge Tierversuche nachweisen.

Insgesamt entsteht der Eindruck, daß die Enzymaktivitäten zuerst in Abhängigkeit vom Schweregrad des Diabetes anwachsen, um dann nach langjähriger und massiver Schädigung der Muskelzelle unter die Norm abzufallen. Dies ist jedoch kein diabetes-spezifischer Prozeß, sondern läßt sich an jeder geschädigten Zelle beobachten. Schmidt erwähnt diese Tatsache bei seinen Studien über die Leber. Über die Muskelzelle liegen umfangreiche Arbeiten von Laudahn (30, 31, 37,) und Dreyfus (47) vor. Desgleichen wurde eine Verminderung der Enzymaktivitäten nach Denervierung gefunden (48).

Laudahn unterscheidet 4 Enzymgruppen bei den Kranken mit progressiver Muskeldystrophie. Die erste mit kontinuierlich abfallender Aktivität. Interessanterweise sind dies im Gegensatz zu den Befunden dieser Arbeit vorwiegend Glykolyseenzyme, außerdem die CPK und besonders ausgeprägt bei der MK. Die zweite Gruppe umfaßt sechs Enzyme mit anfänglicher Aktivitätszunahme. Dazu gehören unter anderem die MDH, GOT und GPT. In der dritten Gruppe sind Enzyme mit kontinuierlicher Aktivitätszunahme und in der vierten Enzyme ohne signifikante Änderung enthalten.

Das unterschiedliche Verhalten zwischen der ersten und zweiten Gruppe führt er auf die verschiedene Lokalisierung der Enzyme

im C-Raum bzw. M-Raum zurück und auf eine Permeabilitätsstörung evtl. in Abhängigkeit vom Molekulargewicht der Enzyme oder als Ausdruck der gestörten Energieproduktion. Für die Aktivitätssteigerung der dritten Gruppe, GLDH, G-6-P-DH und PGDH macht Laudahn die Zunahme des Binde- und Fettgewebes verantwortlich.

Diese Faktoren wurden bei der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Die Änderung im Enzymmuster wurde in erster Linie unter dem Aspekt des gestörten Kohlehydratstoffwechsels beim Diabetiker gesehen. Die Frage bleibt offen, ob der Abfall der Enzymaktivitäten bei den diabetischen Neuropathien das Resultat einer direkten Muskelschädigung ist oder sekundär durch eine nicht leistungsfähige Innervation induziert wurde.

Zusammenfassung
=====

Aus Muskelbiopsien des m.tib.ant. werden 15 verschiedene Enzyme der Glykolyse, des Aminosäurenstoffwechsels und der Energielieferung bestimmt.

Die von vier Kontrollpersonen ermittelten Normalwerte wurden mit denen von Diabetikern unterschiedlichen Schweregrades verglichen. Es wird das Ansteigen der Glykolyseenzyme über den latenten zum manifesten Diabetiker und ein nachfolgender Abfall bei der diabetischen Neuropathie festgestellt. Gleiches Verhalten kann an den Transaminasen beobachtet werden. Die Änderung des Enzymmusters wird, obwohl nicht spezifisch für den Diabetes, als Schädigung des Muskelstoffwechsels gedeutet.

Patient	Alter in Jahren	Diabetes- schwere- grad	Therapie	Sonstige Krankheiten
1) B.P.	26	Kontrolle	-	-
2) D.R.	48	subklin.	Diät	Hepathopathie (ROH) Vari- kosis d.U.-Schenkel mit troph. Störungen, card. Dekompensation
3) G.W.	30	Kontrolle	-	
4) H.B.R.	67	subklin.	Diät	Spondylarthrose u. Gonarthro- se, Hyperästhesie Th ₇ -S ₂
5) H.F.	80	lat./Neurop.	Redul Silubin	generalisierte Arterio- sklerose, card. Dekompen- sation
6) He.Fr.	50	Kontrolle	-	-
7) J.H.	40	Neurop.	Insulin	claudicatio intermittens Nephropathie, diab. Angiop.
8) K.L.	70	subklin.	Diät	dyst. Leberzirrhose, Herz- insuff., Osteoporose d.LWS
9) K.R.	34	lat.	Rastinon	HWS-Syndrom, Stenokardien
10) K.S.	33	lat.	Rastinon	Innenminiskusläsion, Fettleber
11) M.A.	54	subklin.	Diät	Hapertonie, arterioskle- rotische Schrumpfnieren, Spondylarthrose d. LWS
12) M.H.	36	Neurop.	Insulin	Schlafmittelintoxikation chron. Alkoholabusus
13) O.H.	27	jugendl.D.	Insulin	Verkehrsunfall
14) P.G.	33	lat.	Rastinon	Fettleber
15) R.S.	59	Neurop.	Insulin	Hypertonie, Herzinsuff. claudicatio intermittens
16) Sch.D.	26	Polymyos.	-	-
17) Sch.H.	31	subklin.	Diät	P.c.P., chron. Hepatitis
18) S.M.	28	Neurop.	Insulin	ausgedehnte Sensibilitäts- störungen
19) S.R.	57	lat./Neu- rop.	Silubin Artosin	alte Lu-tbc, V.a.Lu-Ca, Hypertonie, Hypästhesie beidseits, L ₂ -S ₂ , Fehlen von ASR, PSR und BDR
20) S.S.	28	Kontrolle	-	-
21) St.R.	61	lat.	Artosin	chron. Hepatitis, Struma
22) W.J.	64	lat.	Artosin	Apoplexie, Herzinsuff. Z.n. Myokardinfarkt

Literaturverzeichnis

=====

- 1.) Kalm H.: Diabetische Polyneuropathie. In: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72, 1141, (1966)
- 2.) Bischoff A.: Die diabetische Neuropathie. Thieme, Stuttgart, (1963)
- 3.) Kunze K.: Neurophysiologische Untersuchungen bei diabetischer Neuropathie. In: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72, 1175, (1966)
- 4.) Goodman J.J. et al.: Diabetes 3,266, (1954); The Diabetic Neuropathies (Springfield III, 1953); zitiert nach Puff K.-H.: Dtsch. med. Wschr. 87, 255, (1962)
- 5.) Bischoff A.: Diabetische Neuropathie. Dtsch. med. Wschr. 93, 237, (1968)
- 6.) Hildebrand J., A.Joffroy, G.Graff and C.Coers: Neuromuscular changes with alloxan hyperglycemia. Arch. Neurol. 18, 633, (1968)
- 7.) Gabbay K.H. und J.B. O'Sullivan: The sorbitol pathway. Diabetes 17, 239, (1968)
- 8.) Field R.A.: Altered nerve metabolism in diabetes. Diabetes 15, 696, (1966)
- 9.) Field R.A.: Altered nerve metabolism in diabetes. In: Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, (1969), Proc. VIth, Congress Int. Diab. Fed., 617
- 10.) Fagerberg S.E.: Diabetic Neuropathy. A clinical and histological study on the significans of vascular affections. Acta med. scand. 164, 345, (1959), zitiert nach 1.)
- 11.) Raff M.C., V. Sangalang and A.K.Asbury: Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus. Arch. Neurol. 18, 487, (1968)
- 12.) Locke S., D.G.Lawrence and M.A.Legg: Diabetic amyotrophy. Amer. J. Med. 34, 775, (1963)

- 13.) Hamilton C.R. et al.: Diabetic amyotrophy. *Amer. J. med. Sci.* 256, 81, (1968)
- 14.) Puff K.-H.: Die sogenannte diabetische Amyotrophie. *Dtsch. med. Wschr.* 87, 255, (1962)
- 15.) Randle P.J., R.M. Denton and P.J. England: Enzyme mechanisms controlling substrate supply in cardiac muscle. In: *Excerpta Medica Foundation, Amsterdam*, (1969); *Proc. VIth Congress Int. Diab. Fed.*, 329
- 16.) Regen D.M. et al.: The regulation of hexokinase and phosphofructase activity in heart muscle. *J. biol. Chem.* 239, 43, (1964)
- 17.) Cornblath M. et al.: Regulation of glycolysis in muscle. *J. biol. Chem.* 238, 1592, (1963)
- 18.) Traut R.R. and F. Lipmann: Activation of glycogen synthetase by glucose-6-phosphate. *J. biol. Chem.* 238, 1213, (1963)
- 19.) Danforth W.H.: Glycogen synthetase activity in skeletal muscle. *J. biol. Chem.* 240, 588, (1965)
- 20.) Krebs H.A. and M. Woodford: Fructose-1,6-diphosphatase in striated muscle. *Biochem. J.* 94, 436, (1965)
- 21.) Fried G.H. and W. Antopol: Enzymatic activities in tissues of obese-hyperglycemic mice. *Am. J. Physiol.* 211(6), 1321, (1966)
- 22.) Katzen H.M., D.D. Soderman and C.E. Wiley: Multiple forms of hexokinase. *J. biol. Chem.* 245, 4081, (1970)
- 23.) Randle P.J.: The mechanism of action of insulin: Effects of insulin on muscle tissue. In: Pfeiffer E.F.: *Handbuch des Diabetes mellitus*, Bd. I, 477, Lehmann, München, (1969)
- 24.) Schmidt F.W. und E. Schmidt: Enzymmuster in der menschlichen Leber bei Diabetes. *Klin. Wschr.* 41, 637, (1963)
- 25.) Wallenfels K., W. Creutzfeld und H.D. Summ: Die Enzyme des Kohlehydratstoffwechsels in Leberpunktaten von Normalpersonen und Diabetikern. *3. Kongr. d. Int. Diab.- Fed.*, Düsseldorf 1958, Thieme, Stuttgart, (1958)

- 26.) Heinz F.: Veränderungen der Enzymmuster unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. In: Prakt. Enzymologie, Bd. I, 53, Hans Huber, Bern und Stuttgart, (1968)
- 27.) Pette D.: Aktivitätsmuster und Ortsmuster von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels. In: Prakt. Enzymologie, Bd. I, 15, Hans Huber, Bern und Stuttgart, (1968)
- 28.) Schimrigk K. et al.: Mc Ardle-Syndrom (Myopathie bei fehlender Muskelphosphorylase). Klin. Wschr. 45, 1, (1967)
- 29.) Bücher Th., W. Luh und D. Pette: Einfache und zusammengesetzte optische Tests mit Pyridinnukleotiden. In: Hoppe-Seyler und Thierfelder: Handbuch f. Physiol. Chemie, Bd. VI/A, 292, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1964)
- 30.) Laudahn G. und H. Heyck: Fermentaktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopathien. Klin. Wschr. 41, 493, (1963)
- 31.) Laudahn G. et al.: Enzyme im Serum bei Muskelkrankheiten. In: Prakt. Enzymologie, Bd. I, 249, Hans Huber, Bern und Stuttgart, 1968
- 32.) Kleine T.O.: Enzymmuster gesunder und pathologisch veränderter Muskeln des Menschen. Z. klin. Chem. u. Biochem. 5, 244, (1967)
- 33.) Kleine T.O.: Die progressive Muskeldystrophie Erb. Med. Welt 21,66, (1970)
- 34.) Helmreich E. and C.F. Cori: Regulation of glycolysis in muscle. Adv. in Enzyme Reg. 3, 91, (1966)
- 35.) Nikkilä E.A. et al.: Effect of muscular exercise on insulin secretion. Diabetes, 17, 209, (1968)
- 36.) Schmidt H., E. Gadermann und K.D. Voigt: Zum Energiestoffwechsel von Leistungssportlern unter Wettkampfbedingungen. Med. Welt 95, 1675, (1970)
- 37.) Heyck H. und G. Laudahn: Die progressiv-dystrophischen Myopathien. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1969)

- 38.) Thompson R.H.S. et al.: Pyruvate metabolism in diabetic neuropathy. *Proc. Roy. Soc. Med.* 53, 143, (1960)
- 39.) Friedmann B., E.H. Goodman and S. Weinhouse: Dietary and hormonal effects on gluconeogenesis in the rat. *J. Biol. Chem.* 240, 3729, (1965)
- 40.) Weber G. et al.: Regulation of enzymes involved in gluconeogenesis. *Adv. in Enzyme Reg.* 2, 237, (1964)
- 41.) von Holt C. et al.: Der Umsatz der Blutglucose. *Biochem. Z.* 334, 524, (1961)
- 42.) Seubert W.: Stoffwechsel der Kohlehydrate: Die Gluconeogenese. In: Pfeiffer E.F.: *Handbuch des Diabetes mellitus* Bd. I: 315, Lehmann, München
- 43.) Wagle S.R.: Studies on the mechanism of gluconeogenesis in diabetes. *Biochem. Biophys. Acta* 97, 142, (1965)
- 44.) Becker J.: Diabetische Polyneuritis aus neurologischer Sicht. *Med. Welt* 95, 592, (1970)
- 45.) Pirart J. and Ch. Coers: Diabetic neuropathy - a critical appraisal. *Proc. Vith Congr. Int. Diab. Fed.*, Ed.: Östman J. *Excerpta med. Found.*, 633, Amsterdam, (1969)
- 46.) Hopf H.C. und J. Weber: Über den Einfluß zusätzlicher Noxen auf Neuritis und Polyneuritis bei latentem Diabetes mellitus. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 72, 114t, (1966)
- 47.) Dreyfus J.C. und G. Schapira: *Klin. Wschr.* 40, 373, (1962)
- 48.) Romanul F.C.A. et al.: Enzymatic changes in denervated muscle. *Arch. Neurol.* 13, 263, (1965)

L e b e n s l a u f

Am 16. 1. 1945 wurde ich als sechstes Kind des Notars und Rechtsanwaltes Dr. Josef Pontz und seiner Ehefrau Brunhilde, geb. Rappawy in Neubistritz, Sudetenland, geboren.

Infolge der Vertreibung im Mai 1945 kamen wir nach Bayern. 1949 ließ sich mein Vater in Straubing als Rechtsanwalt nieder. Hier besuchte ich vom September 1951 bis zum Juli 1955 die Volksschule St. Josef, trat dann in das humanistische Gymnasium über, wo ich im Juni 1964 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1964/65 wurde ich zum Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München zugelassen. Hier legte ich am 25. 10. 1965 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 24. 4. 1967 die Ärztliche Vorprüfung ab. Mein Studium schloß ich im Sommer 1970 mit dem Staatsexamen ab. Als Medizinalassistentin war ich in Braunschweig und Rheingebirg tätig. Meine Approbation erhielt ich am 1. 10. 1971.

Zur Zeit arbeite ich in der Abteilung für Anästhesie im Elisabeth-Krankenhaus in Rheydt.

